

Molekulare Medizin - Verpassen wir eine Zukunftschance?

Maaß, Günter

Veröffentlicht in:
Jahrbuch 1993 der Braunschweigischen
Wissenschaftlichen Gesellschaft, S.79-84



Verlag Erich Goltze KG, Göttingen

GÜNTER MAASS

Molekulare Medizin – Verpassen wir eine Zukunftschance?

Braunschweig, 14. Mai 1993*

Als im Jahre 1912 der Zarewitsch Alexander Nikolaus einen nahezu tödlichen Blutsturz erlitt, holten die verzweifelten Eltern den sibirischen Bauern Rasputin zur Hilfe. Dieser empfahl, die Ärzte wegzuschicken. Das war zur damaligen Zeit vermutlich der beste Rat, wurde eine Behandlung doch erst viel später durch Bluttransfusionen möglich, während eine Heilung wohl nur von der Genthherapie zu erwarten ist.

Damit sind wir mitten in der molekularen Medizin, die zum Ziel hat, die subzellulären Ursachen von Erkrankungen in ihren molekularen Mechanismen zu verstehen und zu beschreiben und schließlich auf der Basis dieser Erkenntnisse Strategien für eine Therapie zu entwickeln. Daß die Behandlung der Bluterkrankheit durch Bluttransfusionen nicht die Methode der Wahl war, haben wir spätestens nach der Behandlung mit HIV-infizierten Blutkonserven erfahren müssen. Daß wir heute jedoch in der Lage sind, HIV-verseuchtes Blut zu erkennen, verdanken wir der Molekularbiologie, daß wir zur Behandlung dieser Krankheit kein Fremdblut mehr benötigen, verdanken wir der Gentechnologie. Behandelt wird heute mit dem von der Firma Bayer in Kalifornien gentechnologisch hergestellten Gerinnungs-Faktor VIII. Mit Hilfe der klassischen Genetik wußten wir aus dem Erbgang, daß das für die Bluterkrankheit verantwortliche Gen auf dem X-Chromosom angesiedelt ist, mit Hilfe der molekularen Genetik kennen wir den Ort, an dem es zu suchen ist. Nicht nur in diesem speziellen Fall, sondern allgemein können wir bei Kenntnis des Gens und seines molekularen Defekts unter Einsatz moderner molekularbiologischer Verfahren in pränatalen Gentests die Disposition zu einer Erbkrankheit feststellen und in einem weiteren, zukünftigen Schritt daran denken, das kranke durch Zufügen des gesunden Gens zu substituieren.

In diesem Jahr feiern wir die 40jährige Wiederkehr der Aufklärung der Struktur der DNA. 1953 wurde durch Watson und Crick der Grund zum Verständnis der Speicherung der genetischen Information und ihrer Verarbeitung gelegt. Damit nahm der überwältigende Aufschwung der Molekularbiologie seinen Anfang, der die zweite Hälfte dieses Jahrhunderts bestimmte wie die Quantenphysik die erste. An der Schwelle des nächsten Jahrtausends stehen wir nunmehr am Beginn der molekularen Medizin, die es uns ermöglicht, Entstehungsursachen von Krankheiten auf molekularer Ebene zu verstehen und die zu der Hoffnung Anlaß gibt, diese auch dort zu behandeln.

Unser menschliches Genom besteht aus 22 paarigen Chromosomen und den beiden Geschlechtschromosomen X und Y. Auf diesen sind unsere Veranlagungen in Form von Genen festgelegt; nach gängiger Vorstellung sollen es ungefähr 100.000 sein. Die Erfor-

Zusammenfassung eines auf der Plenarversammlung der Braunschweigischen Wissenschaftlichen Gesellschaft gehaltenen Vortrags.

schung dieser Genomstruktur hat sich das 1986 von den Amerikanern ins Leben gerufene Projekt HUGO zur Aufgabe gemacht, aber auch die Europäer haben versucht, mit verschiedenen Projekten dagegenzusetzen. Ziel dieser ehrgeizigen Projekte ist es, zunächst eine physikalische Karte, d.h. eine Landkarte markanter Punkte auf den Chromosomen zu erstellen, dann die Lage der einzelnen Gene zu fixieren und schließlich diese Buchstabe für Buchstabe zu entschlüsseln. In den USA allein wurden 1991 135 Mio. Dollar für dieses Projekt zur Verfügung gestellt und 1993 werden es vermutlich 200 Mio. Dollar sein. Die europäische Kommission hat für 1991 und 1992 30 Mio. Ecu bewilligt. Hierbei ist das französische Forschungszentrum „Centre d'Étude de Polymorphisme Humaine“ und leider nicht Deutschland federführend.

Hormone, Impfstoffe und andere Medikamente

Unser Organismus ist ein komplexes System, das durch viele, fein aufeinander abgestimmte Reaktionen im stationären Zustand gehalten wird. Daran beteiligt sind viele körpereigene Stoffe, vornehmlich Proteine, die für das fehlerfreie Funktionieren dieses Uhrwerks sorgen. Störungen im Konzentrationsverhältnis der einzelnen Partner können erhebliche Konsequenzen nach sich ziehen. Denken Sie an den Diabetes, bei dem die Insulinproduktion gestört ist, oder wiederum an den Bluter, der keinen Faktor VIII synthetisiert, um nur wenige Beispiele zu nennen. Diese fehlenden Faktoren aus dem Blut Gesunder zu gewinnen ist nicht nur extrem aufwendig, sondern unter Umständen auch für den Empfänger mit gesundheitlichen Risiken behaftet (HIV-Infektion). Die gentechnologische Produktion dieser und vieler weiterer körpereigenen Wirkstoffe ermöglicht es, solche Risiken zu vermeiden. Allein in den USA waren 1992 400 gentechnologisch hergestellte Präparate in der klinischen Prüfung. Zu den Rennern gehören das Erythropoietin (EPO) und ein Impfstoff gegen das Hepatitis-B-Virus. EPO wird zur Behandlung bei nahezu allen Arten von Anämien eingesetzt, insbesondere bei Dialysepatienten und bei schwersten Unfallverletzungen. Durch EPO werden die im Blut vorhandenen Vorläuferzellen zum Wachsen angeregt, wodurch wieder eine nahezu normale Sauerstoffkapazität hergestellt werden kann. Der Umsatz des in den USA hergestellten EPO betrug 1991 ca. 700 Millionen Dollar. Ähnlich ist es mit dem bereits erwähnten Bluterinnungsfaktor VIII, mit dem die Bayer AG in diesem Jahr einen Umsatz von 150 Millionen DM erwartet. Diese Aufzählung ließe sich fortsetzen.

Molekulare Medizin im Einsatz gegen den Krebs

Trotz gezielter und substantieller Förderung zeigten sich in der Krebsforschung über viele Jahre hinweg keine wirklichen Durchbrüche in der Therapie, obwohl nahezu jede denkbare Chemikalie auf ihre wachstumshemmenden Eigenschaften geprüft wurde. Die gängigen Behandlungsformen von Krebs mit Stahl, Strahl und Chemie sind jedoch gerade bei den häufigsten Krebsarten wie Lungen-, Dickdarm-, Magen- und Brustkrebs we-

nig erfolgreich. Erst durch die molekularbiologische Grundlagenforschung und die daraus abgeleitete Gentechnik wurde es möglich, gezielt nach den Ursachen der Krebsentstehung zu suchen und daraus ein Instrumentarium zu entwickeln, das im Kampf gegen die zweithäufigste Todesursache Erfolge erwarten läßt.

Was veranlaßt eine Zelle, sich aus dem normalen Zellverbund zu lösen und zu einem ungehemmten Wachstum überzugehen? Wir kennen die gängigen Mechanismen: Strahlen- und Chemikalieneinwirkung, Rauchen, Asbest etc., aber auch bestimmte Viren gehören dazu. Zielmolekül all dieser Agentien ist das Erbmaterial. Heute weiß man, daß Veränderungen der Desoxyribonukleinsäure (DNA) Grundlage der Tumorentstehung sind. So konnte man bei der chronischen myeloischen Leukämie bei der Mehrzahl der Patienten mikroskopisch Chromosomenaberrationen als Ursache nachweisen. Hier wird ein Teil des Chromosoms 22 unter Zurückbleiben eines verkürzten Chromosoms 22 auf Chromosom 9 übertragen.

Im Gefolge der Erkenntnis, daß Viren Krebs erzeugen können, fand man, daß unser Organismus Gene besitzt, die ganz wichtige biochemische Funktionen erfüllen, indem sie an der Steuerung der Zellteilung beteiligt sind. Obwohl die Mechanismen dieser Regulation noch weitgehend unverstanden sind, können wir uns doch vorstellen, daß Störungen dieses feinabgestimmten Gleichgewichts erhebliche Konsequenzen für die Zelle nach sich ziehen können. Die Namen dieser für die Regulation des Zellwachstums zuständigen Gene – Onkogene und Tumorsuppressorgene – machen schon deutlich, wie ihr Wechselspiel zu verstehen ist. Inzwischen hat man ca. 60 solcher Onkogene entdeckt, und man beginnt langsam, ihre Funktion zu begreifen. So weiß man zumindest, daß in einem Organismus die Fehlfunktion eines einzigen Onkogens nur selten einen Tumor auslöst. In der Regel ist das Zusammenwirken von zwei, wenn nicht mehreren Onkogenen zur Krebsentartung einer Zelle erforderlich.

Erbliche Krebserkrankungen haben einen etwa 10–15 %igen Anteil an allen Krebsfällen. Das Retinoblastom, ein Augenkrebs, gehört z. B. dazu. Interessanterweise scheint hier die Fehlfunktion des Tumorsuppressorgens p53 verantwortlich zu sein. Dieses Gen konnte auf dem kurzen Arm von Chromosom 17 nachgewiesen werden.

Diese wenigen Beispiele deuten an, daß zur Diagnose von Krebs zunehmend auch molekularbiologische Methoden herangezogen werden können. Damit muß sich die moderne Medizin, wie auch das Ausbildungsfeld des zukünftigen Arztes, auch in diesen Bereich hinein ausdehnen. Im Ausland hat man diese Entwicklung bereits viel weiter realisiert als bei uns. Zellbiologische Verfahren zur Krebsbekämpfung wurden in den USA entwickelt. Sie sind dort, aber auch in einigen europäischen Ländern, bereits in Therapiekonzepten umgesetzt worden. Einige Jahre später plant man nun in Freiburg, derartige Verfahren zur Behandlung von Melanomen auch in Deutschland einzusetzen. Bei der Immuntherapie geht man von der vernünftigen Überlegung aus, das körpereigene Immunsystem zur Krebsabwehr einzusetzen. Dazu werden Lymphozyten aus der Blutbahn isoliert und extrakorporal in Zellkultur mit dem gentechnologisch gewonnenen Immunzellaktivator Interleukin 2 aktiviert. Diese „Lymphokin aktivierten Killerzellen“ (LAK-Zellen) werden dem Patienten intravenös verabreicht. Bei zehn Prozent aller so behandelten Patienten konnte eine Tumorremission erzielt werden. Noch spezifischer in der

Tumorabwehr sind die „Tumor infiltrierenden Lymphozyten“ (TILs), da sie direkt aus dem Tumorgewebe isoliert werden und insofern in ihrer Immunreaktion spezifisch gegen diesen Tumor sind. Auch diese werden in Zellkultur mit IL 2 aktiviert und anschließend zusammen mit IL 2 dem Patienten infundiert. Dieses Verfahren hat Erfolge gezeigt. Inzwischen ist man noch weiter gegangen, indem man das Gen für den Tumornekrosefaktor in die TILs eingebaut hat. Hier hofft man, daß so die Wirkung der TILs weiter verstärkt wird und der Tumornekrosefaktor seinem Namen alle Ehre macht. Diese Ansätze weisen in die richtige Richtung. Sie zeigen insbesondere, wie sich die klassische Medizin in den molekularen Bereich vorarbeitet, um Diagnostik und Therapie zur Behandlung dieser Krankheit zu verbessern.

Molekulare Pathologie der Mukoviszidose

Die Mukoviszidose (Cystische Fibrose) ist die häufigste schwere Erbkrankheit in Europa. In Deutschland leben zur Zeit etwa acht- bis zehntausend Mukoviszidosepatienten. In der Bevölkerung ist jeder 20. klinisch gesunder Genträger. Er besitzt in seinen Zellen jeweils eine gesunde und eine defekte Kopie des Mukoviszidosegens. Bei dieser autosomal rezessiv vererbten Erkrankung ist an allen exokrinen Drüsen der Salz- und Wassertransport gestört. Die Präzipitation von zähem Schleim in den Ausführungsgängen der Drüse bestimmt das klinische Krankheitsbild, das entweder wie im Fall der Bauchspeicheldrüse zum Funktionsausfall der Drüse oder zu wiederholten Infekten der Atemwege disponiert. Chronische Infektionen der Lunge mit bakteriellen Erregern, insbesondere mit *Pseudomonas aeruginosa* begrenzen die Lebenserwartung und Lebensqualität des CF-Patienten.

Diese monogene Erkrankung wird durch Mutationen im 1989 entdeckten CFTR-Gen (CF transmembrane conductance regulator) hervorgerufen. Das Gen kodiert für einen Anionenkanal, der Chloridionen aus der Zelle in den Ausführungsgang der Schleimdrüse transportiert. Die durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft in meinem Institut geförderte Klinische Forschergruppe „Molekulare Pathologie der Mukoviszidose“ hat 400 Patienten auf die krankheitsauslösenden Mutationen im Gen untersucht. In 70 % aller Fälle besteht die Hauptmutation im Fehlen der Aminosäure Phenylalanin an der Position 508 im Protein, ΔF 508 genannt. Daneben wurden mehr als 60 weitere CFTR-Mutationen gefunden. Art und Lokalisation der Mutation auf dem CFTR-Gen bestimmen Schwere und Verlauf der Erkrankung. So können die behandelnden Ärzte unter Einsatz molekulargenetischer Verfahren schon zum Zeitpunkt der Diagnosestellung die durch die genetische Veranlagung bedingten Risiken abschätzen und entsprechende Therapieprogramme entwickeln. Ebenso kann man diese Verfahren zur pränatalen Diagnose heranziehen, ein Populations-Screening ist nicht zuletzt auch aus Kostengründen nicht diskutabel.

Eine Gendiagnose legt natürlich die Frage nach der Gentherapie nahe. Die Heilung dieser Erbkrankheit durch gentherapeutische Maßnahmen ist nur durch Eingriff in die Keimbahn denkbar. Abgesehen davon, daß dazu noch nicht die Voraussetzungen ge-

schaffen sind, ergeben sich hier auch ganz erhebliche ethische Probleme. Die Mukoviszidose ist jedoch die erste Erbkrankheit, an der Somazellgentherapie durchgeführt wird. Wissenschaftler aus den USA haben unlängst das CFTR-Gen in abgeschwächte Adenoviren als Vektoren eingebaut und Patienten verabreicht, um so zumindest die pulmonalen Komplikationen dieser Erkrankung zu lindern. Diese Behandlung mußte jedoch abgebrochen werden, nachdem es bei einem Patienten zu einer Lungenentzündung gekommen war. Einen anderen Weg beschritten britische Forscher, die das CFTR-Gen in fettumhüllte Membranen, sogenannte Liposomen, einbrachten und diese den Patienten über ein Spray in den Rachenraum verabreichten. Die Ergebnisse dieser Behandlung stehen noch aus. Doch scheint bei diesem Verfahren die Gefahr von Nebenwirkungen geringer zu sein als bei den Adenoviren. Jedenfalls sind die zur Zeit verfügbaren Vehikel und Vektoren noch nicht in der Lage, das CFTR Gen über die Atemwege oder die Blutbahn für einen längeren Zeitraum in hinreichender Menge in die betroffenen Zellen einzubringen. Doch besteht berechtigte Hoffnung, den Patienten mithilfe dieser modernen Verfahren der molekularen Medizin erhebliche Linderung ihrer Leiden zu verschaffen.

Mein Thema hieß „Molekulare Medizin – Verpassen wir eine Zukunftschance?“. Ich habe versucht, Ihnen an einigen wenigen Beispielen die Bedeutung dieses zukunftsorientierten Bereichs der Medizin nahezubringen. Die Möglichkeiten werden jedoch weit darüber hinaus gehen. Zu hoffen bleibt nur, daß das Spektrum der Möglichkeiten genutzt wird, oder besser: genutzt werden darf. Die sehr positiven Ansätze in der gentechnologischen Entwicklung von Hormonen, Vakzinen und anderen Wirkstoffen sind in Deutschland durch die sehr restriktiven rechtlichen Rahmenbedingungen und insbesondere durch die administrative Durchführung stark behindert, wenn nicht gar zunichte gemacht worden. In der biomedizinischen Forschung hat Deutschland dadurch eine führende Rolle verloren. Die großen deutschen Pharmafirmen haben Forschung und teilweise auch Produktion auf diesen Gebieten ins Ausland verlagert. So hat die Firma Bayer in ihre amerikanische Tochter Miles mehr als 130 Millionen Dollar investiert, um dort neue therapeutische Prinzipien und Substanzen zu entwickeln. Dabei geht es u. a. um die Therapie der Hämophilie, von AIDS, der viralen Hepatitis und des septischen Schocks, aber auch Erkrankungen des zentralen Nervensystems stehen auf dem Programm. Bei der Entwicklung eines gentherapeutischen Verfahrens zur Heilung der Hämophilie A kooperiert Bayer mit der Firma Viagene in San Diego. Ähnliches gilt für die anderen deutschen Pharmafirmen. Zu bemerken ist dabei, daß umgekehrt keine ausländische Firma in den Biotechmarkt in Deutschland investiert. Die Gründe dafür liegen auf der Hand: Restriktive Gesetze – Gen- und Immissionsgesetz – geringe Akzeptanz biologischer Forschung in der Bevölkerung, die durch die häufig sehr negative Darstellung in den Medien noch gefördert wird. An dieser Situation wird sich auch wenig ändern, wenn in diesem Jahr hoffentlich das Gengesetz entschärft und die in manchen Bundesländern unerträglichen bürokratischen Auswüchse beschnitten werden.

Vor diesem eher düsteren Hintergrund ist es um so bemerkenswerter, daß in Freiburg ein erster Antrag auf gentherapeutische Behandlung des Hautkrebses und seiner Metastasen genehmigt und die medizinische Anwendung molekularbiologischer Verfahren in der Öffentlichkeit bislang nicht kritisiert wurde. Diese Tatsache stimmt hoffnungsvoll,

und sie hat bereits dazu geführt, daß weitere Gruppen Forschungsprojekte zum therapeutischen Einsatz von Genen begonnen haben. Zu wünschen bleibt jetzt nur, daß der Gesetzgeber bei dem zur Zeit zur Novellierung anstehenden Tierschutzgesetz Augenmaß bewahrt. Sollten sich hier die extremen Vorstellungen der Tierschützer durchsetzen, wird es biomedizinische Forschung in Deutschland vorerst nicht mehr geben. Natürlich können wir wichtige Pharmaka importieren, hochentwickelte Behandlungsmethoden doch schon weniger. Wovon aber sollen wir all das bezahlen, wenn wir diese Zukunftstechnologie nicht nutzen? Es ist nicht allein der Verlust an wirtschaftlichem Potential, verbunden mit einem Rückgang an hochqualifizierten Arbeitsplätzen, sondern es wird auch zunehmend schwieriger werden, die Ausbildung des naturwissenschaftlichen und medizinischen Nachwuchses auf höchstem Standard sicherzustellen, wie sie für biomedizinische Grundlagenforschung Voraussetzung ist. Wir müssen alle Anstrengungen unternehmen, diese Zukunftstechnologie im Lande zu behalten und die abgewanderten Firmen zurückzuholen, sonst besteht die Gefahr, daß mit den Pharmafirmen auch die biologische Grundlagenforschung aus Deutschland abwandert. Es ist wenig befriedigend, schließlich in noch so ansehnlichen Doktorarbeiten darüber nachdenken zu lassen, wie und warum denn dies alles geschehen konnte.

Prof. Dr. Günter Maaß
Im Eichholz 27 · 30657 Hannover